

группе сравнения (445,6; 350,7-816,7 мкг/мл). После-инактивации комплемента как у пациентов с бактериальной инфекцией (116,0; 56,5-160,1 мкг/мл), так и в группе сравнения (246,7; 183,6-305,7 мкг/мл) происходит статистически значимое снижение количества лизоцима в сыворотке крови.

Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Способ определения активности лизоцима в биологической среде» 19.12.2016 №а20160477.

Выводы. Разработан способ определения активности лизоцима в биологических жидкостях, включающий выделение пептидогликана из клеточной стенки *Micrococcus lysodeikticus* ATCC 4698 и подготовку реакционной смеси, состоящей из пептидогликана, меченого 2%-ым Конго красным, биологической жидкости, 0,06 М фосфатного буферного раствора рН 6,0. Установлен достоверный более низкий уровень лизоцима и комплемента в сыворотке крови у пациентов с бактериальной инфекцией, чем в группе сравнения. После инактивации комплемента в обеих группах происходит статистически значимое снижение лизоцима сыворотки крови. Значительная часть активности принадлежит лизоциму, так как разница между группой сравнения и пациентов с бактериальной инфекцией после инактивации комплемента сохраняется.

Литература:

1. Биохимия / И.П.Баскова [и др.]. – 2008. – Т. 73, вып. 3. – С. 388–394.
2. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – Медицина, 2005.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ, ОТРАЖАЮЩИХ ВЕЛИЧИНУ СВЯЗЫВАНИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ С СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ

Егоров С.К., Лятос И.А.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Актуальность. Эффективность антибактериальной терапии зависит от большого числа факторов. Даже если микроорганизм чувствителен к выбранному препарату, а параметры, на которые обращается основное внимание при выборе: метод введения антибиотика, дозировка и кратность применения соответствуют лучшим рекомендациям, остаётся ряд факторов способных значительно уменьшить эффективность терапии, вплоть до необходимости её замены. Среди них особое место занимает взаимодействие с белками плазмы крови [1].

Альбумин обладает уникальной способностью связывать и транспортировать значительное число лигандов различной химической структуры, таких как билирубин, жирные кислоты, а также лекарственные

вещества и их метаболиты. Степень и интенсивность связывания оказывают существенное влияние на фармакокинетические свойства лекарственных средств и, в конечном счете, на терапевтический эффект [2].

За последнее десятилетие в статьях и литературе описано, по крайней мере, 56 комплексов альбумина с различными веществами и лекарственными препаратами полученных с помощью рентгенокристаллографического анализа и 77 комплексов, полученных с помощью компьютерного моделирования [3]. Тем не менее, информация о деталях взаимодействия альбумина и бета-лактамовых антибиотиков, как правило, неполная или отсутствует.

Цель. Возможность классификации бета-лактамовых антибиотиков на группы по их силе и характеру взаимодействия с альбумином в зависимости от их молекулярной структуры с помощью поиска количественных соотношений структура-свойство.

Материал и методы. Поиск количественных соотношений структура-свойство – построение моделей, позволяющих по структурам химических соединений предсказывать их физические, химические свойства и биологическую активность. Информация о химической структуре 72 бета-лактамовых антибиотиков получена из базы DrugBank. Сульбактам, тазобактам и клавуланат в последующем исключались из анализа, так как относятся к ингибиторам бета-лактамаз и используются только в комбинации с другими препаратами. Предварительная подготовка молекул, вычисление молекулярных дескрипторов осуществлялись с помощью Schrodinger Suite 2015. С помощью процедуры QSAR Factor Analysis было вычислено 356 дескрипторов из которых отобрано 7 наиболее информативных. Исключались признаки без вариации и высоко коррелированные между собой.

Результаты. После оценки значимости и прогностической ценности взаимодействия с альбумином был выбран ряд молекулярных дескрипторов (таблица 1). Наиболее информативными были дескрипторы описывающими липофильность. Экспериментально значение коэффициента липофильности определяется при помощи стандартной системы 1-октанол – вода. Логарифм коэффициента распределения вещества и есть искомая величина, стандартно обозначаемая как $\log P$, что также может быть рассчитано эмпирически.

Таблица 1. Корреляция наиболее информативных молекулярных дескрипторов и экспериментально установленных значений связи бета-лактамовых антибиотиков с альбумином

Название дескриптора	Описание	Корреляция, r
CIQPlogS	Логарифм концентрации при растворении в воде	-0,74
QPrpolrz	Предсказанная поляризуемость в кубических ангстремах	0,62
mol MW	Молекулярная масса, а.е.м.	0,57
volume	Общий объем доступный для растворителя в кубических ангстремах	0,56

QPlogPo/w	Расчётный коэффициент распределения октанол/вода	0,55
#nonHatm	Число тяжелых атомов (все кроме водорода)	0,55
#ringatoms	Число атомов в ароматических кольцах	0,53

Липофильность важна для оценки распределения лекарственных препаратов по организму. Препараты с высоким коэффициентом распределения предпочтительно располагаются в гидрофобных местах, например, в билипидном слое клеток, в то время как препараты с низким коэффициентом распределения предпочтительно найдены в гидрофильных местах, например, в сыворотке крови. Особенность альбумина заключается в возможности связывать и переносить соединения плохо растворимые в сыворотке крови.

При попытке использования описанных в литературе моделей [4], прогнозирующих процент связывания с альбумином, обнаруживается их несостоятельность по отношению к бета-лактамам антибиотикам. Лучшие универсальные модели дают среднюю погрешность предсказания для данной выборки от 21,9% до 40,1%, что ограничивает возможности их использования.

После отбора дескрипторов, на основании имеющейся информации о проценте связывания, построена линейная регрессионная модель, описываемая уравнением:

$$HSA\% = -26,130 + (-20,438 * CIQPlogS) + (-1,596 * EDock)$$

Где HSA% – расчётный процент связывания с альбумином; CIQPlogS – логарифм концентрации вещества (в моль/л), в насыщенном растворе находящегося в равновесии с твёрдой фазой, согласно предсказанной растворимости в воде, не зависящий от конформации молекулы. Большинство значений находятся в диапазоне от –6.5 до –0.5; EDock – свободная энергия связывания с альбумином, имеет отрицательное значение и выражается в ккал/моль. Данный параметр учитывает пространственную конфигурацию активного центра альбумина и её взаимодействие с молекулой антибиотика согласно выполненного нами ранее молекулярного докинга.

Абсолютная погрешность полученной модели для известных значений 29 антибиотиков – 13,3% (95% ДИ 10,1...16,5). Вычисленные значения позволяют в большинстве случаев корректно классифицировать антибиотики в предлагаемые группы.

Так, на основе уже известных значений в первую группу (низкая степень связи) правильно распределены 87% препаратов (7 из 8), во вторую – 55% (5 из 9), в третью (высокая степень связи) – 83% (10 из 12).

Выводы. Согласно построенной регрессионной модели 69 бета-лактамов антибиотиков распределены на 3 группы: характеризующихся низким, средним, сильным взаимодействием с человеческим сывороточным альбумином. Чем сильнее связь, тем активнее альбумин влияет на фармакокинетический профиль препарата. Это необходимо учитывать при выборе бета-лактамов антибиотиков, а также их дозировок и кратности применения при лечении пациентов. Наличие расчётного значения может

прояснять ситуацию, когда приводимые в отдельных статьях и справочниках значения процента связывания отличаются в несколько раз, а также обобщает важные характеристики молекулярного строения, демонстрируя различия между сходными по спектру противомикробной активности препаратами (например, между цефтриаксоном и цефотаксимом).

Литература:

1. Human serum albumin: from bench to bedside / G. Fanali [et al.] // Molecular aspects of medicine. – 2012. – Vol. 33. – № 3. – P. 209–290.
2. Sleep, D. Albumin and its application in drug delivery / D. Sleep // Expert opinion on drug delivery. – 2015. – Vol. 12. – № 5. – P. 793–812.
3. Zhivkova, Z. D. Studies on drug-human serum albumin binding: the current state of the matter / Z. D. Zhivkova // Current pharmaceutical design. – 2015. – Vol. 21, № 14. – P. 1817–1830.
4. Colmenarejo, G. In silico prediction of drug-binding strengths to human serum albumin / G. Colmenarejo // Medicinal research reviews. – 2003. – Vol. 23, № 3. – P. 275–301.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Катина М.А.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Актуальность. Частота встречаемости псориаза у детей составляет 0,5% - 2% [1, 2, 3]. По распространенности среди хронических дерматозов у детей псориаз занимает второе место после атопического дерматита. Каждый год в среднем у 20,000 детей младше 10 лет устанавливается диагноз псориаз. В последние годы сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости псориазом среди детей [2]. Цель исследования: выявить особенности клинического течения псориаза у детей и подростков.

Материал и методы исследования: обследованы 20 детей с псориазом в период с апреля по ноябрь 2017 года, обратившихся за дерматологической помощью в УЗ «Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии». Тяжесть зуда определялась по шкале VAS, тяжесть псориаза с помощью индекса PASI.

Результаты и обсуждение. В группу исследования включены дети в возрасте от 3 до 16 лет ($m=10,3\pm 4,14$). Из них: 12 девочек (60%), 8 мальчиков (40%). Возрастную группу 3-5 лет составили 3 (15%) пациента, 6-8 лет - 5 (40%), 9-11 лет – 2 (10%), 12-16 лет – 10 (50%). 50% детей указывали на положительный семейный анамнез: из них у 70% - псориазом страдают родственники первой линии и у 30% - родственники второй линии, у 1 пациентки – псориазом страдают оба родителя. Наибольшую группу составили дети с длительностью заболевания до года: 11 (55%) детей. Среди